

の発現を減弱させ、リンパ節転移を抑制した。以上より、口腔扁平上皮癌における CXCR4 を標的としたリンパ節転移抑制療法の可能性が示唆された。

## 線維芽細胞増殖因子受容体の変異と骨系統疾患

○谷本 起穂

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

口腔顎顔面矯正学分野

Apert 症候群は、頭蓋冠縫合部早期癒合症および四肢の合指症を主症状とする常染色体優性遺伝の先天異常で、口腔内に著しい反対咬合や開咬が認められる。近年、FGFR2 遺伝子の点変異による 2 種類のアミノ酸置換 (S252W, P253R) が Apert 症候群の主要原因であると報告されている。そこで本研究では、Apert 症候群の病態成立機構についてさらに詳細に明らかにすることを目的に、FGFR2 におけるアミノ酸置換 (S252W) が骨芽細胞の分化および石灰化に及ぼす影響について検討を行った。

十分なインフォームドコンセントを得た上で、Apert 症候群患者と特定の症候群に属さない多指症患者それぞれ 2 名由来の骨組織より骨芽細胞様細胞 (以下各々を ApOB1, 2, HOB1, 2) の単離培養を行った。ApOB1, 2 は、HOB1, 2 と比較して有意に高い ALP 活性、osteopontin, osteocalcin 遺伝子の発現、著明な石灰化能の亢進を示した。ヒト骨肉腫由来骨芽細胞様細胞 MG63 から遺伝子導入法を用いて樹立された FGFR2Ⅲc および FGFR2ⅢcS252W 安定発現細胞株 (MG63-Ⅲc, MG63-Ap) は、野生型 MG63 と比較して顕著な BrdU の取り込みの低下とアポトーシスの亢進を示した。MG63-Ap では osteopontin, osteocalcin, RUNX2 遺伝子の高発現とともに著明な石灰化能の亢進が観察された。FGFR2Ⅲc および FGFR2ⅢcS252W の細胞内領域を欠失した可溶性受容体を COS-1 細胞に過剰発現して得られた培養上清 (Ⅲc-CM, Ap-CM) は、FGF2 添加による MG63 の増殖促進効果を有意に抑制し、その効果はⅢc-CM より Ap-CM の方が有意に強かった。また Ap-CM は、マウス頭蓋冠器官培養系での FGF2 による骨芽細胞の増殖と新生骨の添加を抑制した。さらに Ap-CM は、MG63-Ap の顕著な石灰化をほぼ完全に抑制した。以上の結果より、Apert 型変異 (S252W) を有する FGFR2Ⅲc は骨芽細胞の分化および石灰化を著明に亢進することが明らかとなり、この現象が Apert 症候群の病態に密接に関与している可能性が考えられた。また、Apert 型変異 (S252W) を有する可溶性 FGFR2Ⅲc は、Apert 症候群における骨芽細胞の分化異常を制御する上で有用である可能性が示唆された。

## ヒト口腔扁平上皮癌細胞における転写因子 NF-κB の抑制による放射線・抗癌剤感受性

○茂木 勝美

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

口腔腫瘍制御学分野

＜目的＞ヒト頭頸部癌細胞をはじめ種々の癌細胞においては、正常細胞と比較して転写因子 nuclear factor-κB (NF-κB) が高発現していることが明らかにされている。また、近年 NF-κB は細胞のアポトーシスを抑制する作用のあることが示されている。そこで本研究においては当教室において樹立したヒト口腔扁平上皮細胞株 (B88 細胞) を用いて、NF-κB 活性を抑制した際の腫瘍の増殖能ならびに放射線・抗癌剤に対する感受性の変化につき検索をおこなった。

＜結果＞NF-κB 活性を抑制した細胞株 (B88ml 細胞) におけるヌードマウス背部皮下での腫瘍形成能は、腫瘍内の血管密度の減少により有意に低下しており、これは B88ml 細胞からの血管新生因子 (IL-1α, IL-6, IL-8, VEGF) の産生低下に起因していることが明らかとなった。さらに、B88ml 細胞を放射線あるいは抗癌剤 (5FU) にて処理したところ、in vitro および in vivo におけるアポトーシス誘導は B88 細胞と比較して有意に増強されていた。

＜結論＞以上の検索結果より、NF-κB は口腔扁平上皮癌の治療における分子標的になりうる可能性が示唆された。

## ミネソタ生活一年間

○木戸 淳一

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部

歯周歯内治療学分野

私は平成16年4月より1年間、客員助教授として米国ミネソタ大学で研究生活をおくる機会を得ました。お世話になった研究室は歯学部 Oral Sciences の Herzberg 教授の研究室です。Herzberg 先生とはほぼ同じ時期にカルプロテクチンという抗菌ペプチドの研究を始めたのが縁です。Herzberg 先生は J Dental Research の前 Editor で有名な先生ですが、非常に気さくで、仕事に対して情熱的な方です。Lab. は各国から集まった大学院生が多く、様々な言葉が行きかっていた。ここでカルプロテクチンの転写調節に関する実験に取り組みましたが、生じた問題に対して他学部の専門家に気軽に意見を聞き、解決していく大学環境に感心しました。一方、生活は、単身でのアメリカ生活であるためいろいろなシステムがわからず Lab. の皆さんやミネアポリスの人たちに助けら